

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

"y"
claim 1, 2, 4 & 5

(11)Publication number : 08-117590

(43)Date of publication of application : 14.05.1996

(51)Int.Cl.

B01J 19/00
C12M 1/00
// C12Q 1/68

(21)Application number : 06-255428

(71)Applicant : SANYO ELECTRIC CO LTD

(22)Date of filing : 20.10.1994

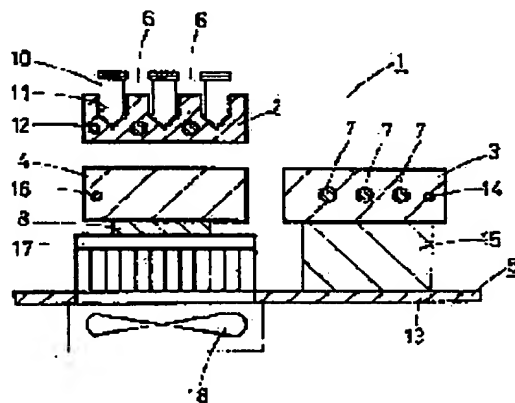
(72)Inventor : TAMAOKI YUICHI
SAKATA YASUSHI
MIYOSHI TETSUYA
HAGIWARA ATSUSHI
OTA TOSHIHIKO

(54) TEMPERATURE CYCLE APPARATUS

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain an apparatus which loads prompt temperature change and the minimum variation and overshoot of temperature distribution onto a reaction block which holds a reaction specimen.

CONSTITUTION: A temperature cycle apparatus 1 holds a reaction specimen and is equipped with a heat conductive reaction block 2 which is kept at temperature higher than room temperature by a heater 6, a heat conductive heating block 3 with the second heater 7, a heat conductive cooling block 4 which is cooled by a cooler 8, and a transfer apparatus 5 which contacts/separates the block 2 with/from the block 3/block 4. The apparatus is equipped with a controller which controls a reaction temperature sensor 12 for the block 2, a heating temperature sensor 14 for the block 3, a cooling temperature sensor for the block 4, and the transfer means 5 and also controls the setting conditions of the block 2, the first heater 6, the second heater 7, and the cooler 8 on the basis of the output of the above temperature sensors.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

08.09.1999

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

BEST AVAILABLE COPY

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japanese Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-117590

(43) 公開日 平成8年(1996)5月14日

(51) Int.Cl.⁸

B 0 1 J 19/00

C 1 2 M 1/00

// C 1 2 Q 1/68

識別記号

3 0 1 Z

A

A 9453-4B

庁内整理番号

9342-4D

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願平6-255428

(22) 出願日 平成6年(1994)10月20日

(71) 出願人 000001889

三洋電機株式会社

大阪府守口市京阪本通2丁目5番5号

(72) 発明者 玉置 裕一

大阪府守口市京阪本通2丁目5番5号 三

洋電機株式会社内

(72) 発明者 坂田 康

大阪府守口市京阪本通2丁目5番5号 三

洋電機株式会社内

(72) 発明者 三好 哲哉

大阪府守口市京阪本通2丁目5番5号 三

洋電機株式会社内

(74) 代理人 弁理士 岡田 敬

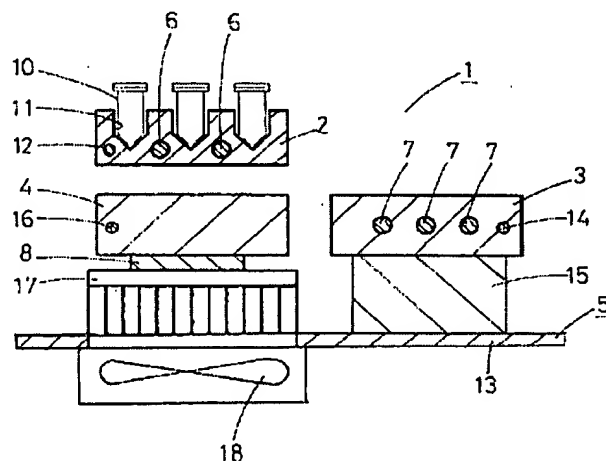
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 温度サイクル装置

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 反応試料を保持する反応ブロック2に迅速な温度変化ならびに可及的に小さな温度分布のバラツキとオーバーシュートを負荷する装置。

【構成】 温度サイクル装置1は反応試料を保持するとともに、加熱ヒータ6により常温より高い温度に保持される熱伝導性の反応ブロック2と、第2のヒータ7を備えた熱伝導性の加熱ブロック3と、冷却装置8により冷却される熱伝導性の冷却ブロック4と、ブロック2をブロック3/ブロック4と接触/分離させる移送装置5と、ブロック2に対する反応温度センサー12と、ブロック3に対する加熱温度センサー14と、ブロック4に対する冷却温度センサー16と、移送手段5を制御するとともに、前記各温度センサーの出力に基づいてブロック2の設定条件や第1のヒータ6、第2のヒータ7及び冷却装置8を制御する制御装置とを備えている温度サイクル装置。



1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 反応試料を保持するとともに、常温より高い温度に保持される熱伝導性の反応ブロックと、この反応ブロックを加熱する第1の加熱手段と、熱伝導性の加熱ブロックと、この加熱ブロックを加熱する第2の加熱手段と、熱伝導性の冷却ブロックと、この冷却ブロックを冷却する冷却手段と、前記反応ブロックに対して加熱ブロックと冷却ブロックとの接触及び分離を行う移送手段と、前記反応ブロックの温度を検出する反応温度センサーと、加熱ブロックの温度を検出する加熱温度センサーと、冷却ブロックの温度を検出する冷却温度センサーと、前記移送手段を制御するとともに、前記各温度センサーの出力に基づいて前記反応ブロックの第1の加熱手段、加熱ブロックの第2の加熱手段及び冷却ブロックの冷却手段を制御する制御手段とを備えたことを特徴とする温度サイクル装置。

【請求項2】 反応試料を保持するとともに、常温より高い温度に保持される熱伝導性の反応ブロックと、この反応ブロックの設定温度を入力する手段と、前記反応ブロックを加熱する第1の加熱手段と、熱伝導性の加熱ブロックと、この加熱ブロックを加熱する第2の加熱手段と、熱伝導性の冷却ブロックと、この冷却ブロックを冷却する冷却手段と、前記反応ブロックに対して加熱ブロックと冷却ブロックとの接触及び分離を行う移送手段と、前記反応ブロックの温度を検出する反応温度センサーと、加熱ブロックの温度を検出する加熱温度センサーと、冷却ブロックの温度を検出する冷却温度センサーと、前記移送手段を制御するとともに、前記各温度センサーの出力に基づいて前記反応ブロックの第1の加熱手段、加熱ブロックの第2の加熱手段及び冷却ブロックの冷却手段を、前記入力手段で設定された反応ブロックの温度に応じて制御する制御手段とを備えたことを特徴とする温度サイクル装置。

【請求項3】 反応試料を保持するとともに、常温より高い温度に保持される熱伝導性の反応ブロックと、この反応ブロックを加熱する第1の加熱手段と、熱伝導性の加熱ブロックと、この加熱ブロックを加熱する第2の加熱手段と、熱伝導性の冷却ブロックと、この冷却ブロックを冷却する冷却手段と、前記反応ブロックに対して加熱ブロックと冷却ブロックとの接触及び分離を行う移送手段と、この移送手段によって反応ブロックと分離状態にある加熱ブロックと冷却ブロックとを予め蓄熱及び蓄冷するように制御する制御手段とを備えたことを特徴とする温度サイクル装置。

【請求項4】 反応試料を保持するとともに、常温より高い温度に保持される熱伝導性の反応ブロックと、この反応ブロックを加熱する第1の加熱手段と、熱伝導性の加熱ブロックと、この加熱ブロックを加熱する第2の加熱手段と、熱伝導性の冷却ブロックと、この冷却ブロックを冷却する冷却手段と、前記反応ブロックに対して加

2

熱ブロックと冷却ブロックとの接触及び分離を行う移送手段と、前記反応ブロックの温度を検出する反応温度センサーと、加熱ブロックの温度を検出する加熱温度センサーと、冷却ブロックの温度を検出する冷却温度センサーと、前記移送手段を制御するとともに、前記各温度センサーの出力に基づいて前記反応ブロックの第1の加熱手段を、この反応ブロックが加熱ブロック及び冷却ブロックから分離されているときに制御する制御手段とを備えたことを特徴とする温度サイクル装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 この発明は、血液、検体等から採取されたDNA等の反応試料の温度を変化させることにより、増殖等のPCRサイクルを行うための温度サイクル装置の改良に関する。

【0002】

【従来の技術】 従来のこの種の温度サイクル装置は、例えば実公昭62-44979号公報にDNA等の合成装置として示されている。そこに示された合成装置は、ホスホトリエステル法によるDNA或いはRNAの自動合成装置であり、反応器の外周を熱ブロックで覆い、この熱ブロックにパルチェ効果による加熱冷却機構を有したサーモモジュールを装着すると共に、サーモモジュールにはサーミスタを埋設して構成されている。

【0003】 ここで、上記ホスホトリエステル法によるDNA等の合成方法は、マスキング・脱保護・乾燥・縮合の4工程をこの順で繰り返すことにより、DNAの増殖を促進する方法であり、そのために、前記合成装置では反応器内にDNAや各種試薬・溶媒を混合した試料を入れ、前記サーミスタによってサーモモジュールの通電を制御して熱ブロックを+42℃に加熱することにより前記マスキング・乾燥・縮合の3工程を行うと共に、サーモモジュールの通電方向を変えて熱ブロックを+20℃に冷却することにより脱保護工程を行うよう構成されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、従来の装置はサーモモジュールの通電方向を切換えることにより、試料の加熱及び冷却を行っていたため、熱ブロック及びサーモモジュール自体の熱容量により、加熱から冷却、及び冷却から加熱への温度の変化が迅速に行われず、増殖反応の効率向上に限界がある問題があった。

【0005】 そこで、従来では加熱手段と、冷却手段とを予め準備しておき、試料を収容した反応容器をこれら加熱・冷却手段によって、試料の加熱から冷却、或いは、冷却から加熱への温度変化を迅速に行わせるものが開発されていたが、係る装置では常に加熱・冷却手段の何れかが反応容器に接触していなければ、所定温度に保つことができず、そのため、加熱工程で順次温度を上げたり、冷却工程で順次温度を下げたりするときに蓄熱或

いは蓄冷効果によって急速な加熱や冷却をすることができない。また、温度上昇と温度降下のサイクルを繰り返す場合、加熱手段と冷却手段との蓄熱、蓄冷効果により急速な加熱冷却が行えるが、それぞれの加熱・冷却手段が反応容器に接触している状態では熱容量が大きくなり温度の目標値に対しオーバーシュートが大きくなる傾向があり、それを改善するためには、目標値に到達するかなり手前から温度変化速度を低下させなければならなかった。さらに、反応容器は加熱手段か冷却手段の何れかに接触して温度制御されているので、接触状態が変化すると、温度変化の過渡期だけでなく、安定時にも接触状態によって反応容器の温度分布が影響を受けやすくなる欠点があった。

【0006】この発明は上記の問題を解決するもので、反応試料を保持する反応ブロックの温度変化を迅速に行うとともに、温度安定時の温度分布のバラツキや温度変化時のオーバーシュートを小さくした温度サイクル装置を提供することを目的としたものである。

【0007】

【課題を解決するための手段】請求項1の発明は、反応試料を保持するとともに、常温より高い温度に保持される熱伝導性の反応ブロックと、この反応ブロックを加熱する第1の加熱手段と、熱伝導性の加熱ブロックと、この加熱ブロックを加熱する第2の加熱手段と、熱伝導性の冷却ブロックと、この冷却ブロックを冷却する冷却手段と、前記反応ブロックに対して加熱ブロックと冷却ブロックとの接触及び分離を行う移送手段と、前記反応ブロックの温度を検出する反応温度センサーと、加熱ブロックの温度を検出する加熱温度センサーと、冷却ブロックの温度を検出する冷却温度センサーと、前記移送手段を制御するとともに、前記各温度センサーの出力に基づいて前記反応ブロックの第1の加熱手段、加熱ブロックの第2の加熱手段及び冷却ブロックの冷却手段を制御する制御手段とを備えたものである。

【0008】請求項2の発明は反応試料を保持するとともに、常温より高い温度に保持される熱伝導性の反応ブロックと、この反応ブロックの設定温度を入力する手段と、前記反応ブロックを加熱する第1の加熱手段と、熱伝導性の加熱ブロックと、この加熱ブロックを加熱する第2の加熱手段と、熱伝導性の冷却ブロックと、この冷却ブロックを冷却する冷却手段と、前記反応ブロックに対して加熱ブロックと冷却ブロックとの接触及び分離を行う移送手段と、前記反応ブロックの温度を検出する反応温度センサーと、加熱ブロックの温度を検出する加熱温度センサーと、冷却ブロックの温度を検出する冷却温度センサーと、前記移送手段を制御するとともに、前記各温度センサーの出力に基づいて前記反応ブロックの第1の加熱手段、加熱ブロックの第2の加熱手段及び冷却ブロックの冷却手段を、前記入力手段で設定された反応ブロックの温度に応じて制御する制御手段とを備えたも

のである。

【0009】請求項3の発明は反応試料を保持するとともに、常温より高い温度に保持される熱伝導性の反応ブロックと、この反応ブロックを加熱する第1の加熱手段と、熱伝導性の加熱ブロックと、この加熱ブロックを加熱する第2の加熱手段と、熱伝導性の冷却ブロックと、この冷却ブロックを冷却する冷却手段と、前記反応ブロックに対して加熱ブロックと冷却ブロックとの接触及び分離を行う移送手段と、この移送手段によって反応ブロックと分離状態にある加熱ブロックと冷却ブロックとを予め蓄熱及び蓄冷するように制御する制御手段とを備えたものである。

【0010】請求項4の発明は反応試料を保持するとともに、常温より高い温度に保持される熱伝導性の反応ブロックと、この反応ブロックを加熱する第1の加熱手段と、熱伝導性の加熱ブロックと、この加熱ブロックを加熱する第2の加熱手段と、熱伝導性の冷却ブロックと、この冷却ブロックを冷却する冷却手段と、前記反応ブロックに対して加熱ブロックと冷却ブロックとの接触及び分離を行う移送手段と、前記反応ブロックの温度を検出する反応温度センサーと、加熱ブロックの温度を検出する加熱温度センサーと、冷却ブロックの温度を検出する冷却温度センサーと、前記移送手段を制御するとともに、前記各温度センサーの出力に基づいて前記反応ブロックの第1の加熱手段を、この反応ブロックが加熱ブロック及び冷却ブロックから分離されているときに制御する制御手段とを備えたものである。

【0011】

【作用】請求項1の発明は上記のように構成したことにより、反応試料を保持する反応ブロックをこの反応ブロックの第1の加熱手段と加熱ブロックを加熱する第2の加熱手段と冷却ブロックを冷却する冷却手段とを制御手段で制御し、前記反応ブロックのオーバーシュートによる反応試料の失活で増幅率が低下するのを防止している。

【0012】請求項2の発明は反応ブロックの温度の変化状態を設定する入力手段に応じて第1の加熱手段、第2の加熱手段及び冷却手段を制御手段で制御し、前記反応ブロックの変化する設定温度に迅速に従って維持するように制御したものである。

【0013】請求項3の発明は移送手段によって反応ブロックと分離状態にある加熱ブロックと冷却ブロックとを予め蓄熱及び蓄冷するように制御手段で制御し、オーバーシュートを起こすことなく急速な加熱冷却を行えるようにしている。

【0014】請求項4の発明は加熱ブロックと冷却ブロックとが反応ブロックから分離されているときにこの反応ブロックを第1の加熱手段で加熱するように制御装置で制御し、反応試料の温度維持制御時にオーバーシュートによって反応試料が失活して増幅率が低下しないよう

にしている。

【0015】

【実施例】以下この発明を図に基づいて説明する。

【0016】図1はこの発明の一実施例を示す温度サイクル装置の断面図である。図2はこの発明の温度サイクル装置の反応ブロックと冷却手段とが接触している状態を示す断面図である。図3はこの発明の温度サイクル装置の反応ブロックと加熱手段とが接触している状態を示す断面図である。図4はこの発明の温度サイクル装置の反応ブロックと加熱ブロック及び冷却ブロックとが離れている状態を示す断面図である。図5はこの発明の温度サイクル装置の温度変化を示すグラフ図である。図6はこの発明の温度サイクル装置の制御装置の電気回路図である。図7はこの発明の温度サイクル装置の制御装置のマイクロコンピュータのプログラムを示すフローチャートである。図8はこの発明の温度サイクル装置の制御装置のマイクロコンピュータのプログラムを示すフローチャートである。

【0017】1は反応試料としての染色体DNAの熱変性工程と、プライマーとのアニーリング工程と、鎖の伸長工程とを1サイクルとしてこのサイクルを複数回繰り返すいわゆるPCR法と称されるDNA増殖方法を実現するための温度サイクル装置で、この温度サイクル装置は反応ブロック2と、加熱ブロック3と、冷却ブロック4と、この加熱ブロック及び冷却ブロックを上下方向と左右方向とに移送する移送手段としての移送装置5と、反応ブロック2を加熱するための第1の加熱手段としての第1のヒータ6と、加熱ブロック3を加熱するための第2の加熱手段としての第2のヒータ7と、冷却ブロック4を冷却するための冷却手段としての冷却装置8と、移送装置5、第1・第2のヒータ6、7及び冷却装置8等を制御する制御装置9とから構成されている。

【0018】反応ブロック2の上面には、反応試料を収容したチューブ10を収納保持するための複数の保持孔11が形成されており、また、反応ブロック2内にはサーミスタから成る反応温度センサー12が埋設されている。

【0019】移送装置5は図示しないモータやギヤ等の駆動装置と、この駆動装置によって上下及び左右方向へ移動される支持板13とで構成されている。

【0020】加熱ブロック3は、内部にサーミスタから成る加熱温度センサー14を埋設し、断熱材15を介して支持板13の一侧に取り付けられている。

【0021】冷却ブロック4は、内部にサーミスタから成る冷却温度センサー16を埋設し、冷却装置8としてヘルチェ効果による冷却機構を備えたサーモモジュールと、その下面に設けた放熱板17とを介して支持板13上の他側に取り付けられている。放熱板17下面には複数の放熱フィンが形成され、それに対向する支持板13は切り欠かれ、この切欠に対向して放熱を促進するファ

ン18が設けられている。

【0022】加熱ブロック3と冷却ブロック4とは支持板13上で所定の間隔を空けて並設されている。

【0023】制御装置9は反応ブロック2を所定の温度に設定する入力手段19と、この入力手段で設定された温度に制御するマイクロコンピュータ20とで構成されており、このマイクロコンピュータの入力には反応温度センサー12、加熱温度センサー14及び冷却温度センサー16の出力が接続され、マイクロコンピュータ20の出力には移送装置5、ファン18、第1のヒータ6、第2のヒータ7及び冷却装置8が接続されている。

【0024】このように構成された温度サイクル装置において、図7及び図8のマイクロコンピュータ20のプログラムを示すフローチャートに基づき、図2から図4の動作説明図を参照しながら、本発明の温度サイクル装置1の動作を説明する。尚、熱変性工程における反応試料の設定温度は+94℃、アニーリング工程における設定温度は+55℃、伸長工程における設定温度は+72℃とし、マイクロコンピュータ20は熱変性工程を1分、アニーリング工程を1分、伸長工程を1分行い、これを1サイクルとして25回繰り返すことにより、PCR法を実行するものとする。

【0025】そして、反応ブロック2の保持孔11には、反応試料を収容したチューブ10を保持させ、動作を開始させる。

【0026】この初期状態では、マイクロコンピュータ20は移送装置5により、反応ブロック2を図4の如く加熱ブロック3、或いは冷却ブロック4の何れからも離間させているので、反応ブロック2の温度は常温である。そして、マイクロコンピュータ20は、先ずステップS1にて全てをリセットし、ステップS2にて第2のヒータ7に通電して加熱ブロック3を加熱する。また、加熱温度センサー14の出力に基づき、加熱ブロック3の温度が+94℃の熱変性温度より25℃高い加熱待機温度である+119℃に達したか否かを判断し、達するまでこれを繰り返す。

【0027】ステップS2で加熱ブロック3の温度が+119℃に達したら、以後加熱待機温度を維持するとともに、次にステップS3に進んで今度は冷却装置8に通電し、冷却ブロック4を冷却する。そして、冷却温度センサー16の出力に基づき、冷却ブロック4の温度が+55℃のアニーリング温度より25℃低い冷却待機温度である+30℃に降下したか否かを判断し、降下するまで繰り返すが、運転開始時に、冷却ブロック4が待機温度より低いときには、冷却装置8に通電しないで待機状態にする。ステップS3で冷却ブロック4の温度が+30℃に達したら、以後冷却待機温度を維持しつつステップS4に進んでマイクロコンピュータ20が機能として有するカウンタをカウントする。

【0028】次に、ステップS5にてマイクロコンピュ

7

ータ20がその機構として有するタイマをカウントし、ステップS6にて移送装置5を制御し、図3の如く反応ブロック2に加熱ブロック3を接触させる。これによって、加熱ブロック3の熱が反応ブロック2に伝達され始め、チューブ10内の反応試料の加熱が開始される。このとき、反応ブロック2と加熱ブロック3とは熱伝導性であり、広い面積で接触されているので、加熱ブロック3から反応ブロック2への熱伝達は迅速に行われる。また、加熱ブロック3は待機状態において、熱変性温度(+94℃)より高い待機温度(+119℃)に維持されているので、反応ブロック2は迅速に加熱されていくことになる。そして、マイクロコンピュータ20はステップS7にて反応温度センサー12に基づき、反応ブロック2の温度が熱変性温度の+94℃になると、ステップS8にて移送装置5を制御し、加熱ブロック3が反応ブロック2から離れる。そして、ステップS9にて第1のヒータ6が通電され、1分間反応ブロック2の温度が熱変性温度の+94℃に維持されるように制御される。そして、加熱ブロック3が反応ブロック2から離れると、マイクロコンピュータ20はステップS10にて第2のヒータ7に通電して加熱ブロック3を加熱する。また、加熱温度センサー14に基づき、加熱ブロック3の温度が+72℃の伸長温度より25℃高い加熱待機温度である+97℃に達したか否かを判断し、達するまでこれを繰り返す。

【0029】そして、ステップS11にてタイマの積算に基づき、反応ブロック2が+94℃に維持されて1分の熱変性工程の時間が経過したか否かを判断し、否であればステップS9にて反応ブロック2の温度を熱変性温度(+94℃)に維持し続ける。

【0030】そして、ステップS11にて熱変性時間が経過すると、マイクロコンピュータ20は熱変性工程を終了し、ステップS12に進んで前記タイマをリセットするとともに、ステップS13に進んでタイマのカウントを再開し、ステップS14にて移送装置5を制御し、図2の如く反応ブロック2に冷却ブロック4を接触させる。これによって、反応ブロック2の熱が冷却ブロック4に吸収され始め、チューブ10内の反応試料の冷却が開始される。このとき、反応ブロック2と冷却ブロック4とは熱伝導性であり、前述の如く広い面積で接触されているので、反応ブロック2から冷却ブロック4への熱伝達は迅速に行われる。また、冷却ブロック4は待機状態において、アニーリング温度(+55℃)より低い待機温度(+30℃)に維持されているので、反応ブロック2は迅速に冷却されていくことになる。そして、マイクロコンピュータ20はステップS15にて反応温度センサー12に基づき、反応ブロック2の温度がアニーリング温度の+55℃になると、ステップS16にて移送装置5を制御し、冷却ブロック4が反応ブロック2から離れる。そして、ステップS17にて第1のヒータ6が

8

通電され、1分間反応ブロック2の温度がアニーリング温度の+55℃に維持されるように制御される。そして、冷却ブロック4が反応ブロック2から離れると、ステップS3にて冷却待機温度(+30℃)に冷却ブロック4が冷却される。

【0031】そして、ステップS18にてタイマの積算に基づき、反応ブロック2が+72℃に維持されて1分のアニーリング工程の時間が経過したか否かを判断し、否であればステップS17にて反応ブロック2の温度をアニーリング温度(+72℃)に維持し続ける。

【0032】そして、ステップS18にてアニーリング時間が経過すると、マイクロコンピュータ20はアニーリング工程を終了し、ステップS19に進んで前記タイマをリセットするとともに、ステップS20に進んでタイマのカウントを再開し、ステップS21にて移送装置5を制御し、図3の如く反応ブロック2に加熱ブロック3を接触させる。これによって、加熱ブロック3の熱が反応ブロック2に伝達され始め、チューブ10内の反応試料の加熱が開始され、加熱ブロック3から反応ブロック2への熱伝達は迅速に行われる。また、加熱ブロック3は待機状態において、伸長温度(+72℃)より高い待機温度(+97℃)に維持されているので、反応ブロック2は迅速に加熱されていくことになる。そして、マイクロコンピュータ20はステップS22にて反応温度センサー12に基づき、反応ブロック2の温度が伸長温度の+72℃になると、ステップS23にて移送装置5を制御し、加熱ブロック3が反応ブロック2から離れる。そして、ステップS24にて第1のヒータ6が通電され、1分間反応ブロック2の温度が伸長温度の+72℃に維持されるように制御される。

【0033】そして、ステップS25にてタイマの積算に基づき、反応ブロック2が+72℃に維持されて1分の熱変性工程の時間が経過したか否かを判断し、否であればステップS24にて反応ブロック2の温度を伸長温度(+72℃)に維持し続ける。

【0034】そして、ステップS25にて伸長時間が経過すると、マイクロコンピュータ20は伸長工程を終了し、ステップS26に進んで前記タイマをリセットするとともに、ステップS27に進んでカウンタの積算が25回に達しているか否かを判断する。そして、否であればステップS4に戻り、カウンタをカウントして再び前記熱変性工程に移行する。以後、係る熱変性・アニーリング・伸長の各工程をこの順で繰り返し、25回実行したらステップS27からステップS28に進んで動作を終了する。この時点では、DNAの数は最初の10万倍にまで増殖されている。

【0035】これらのPCR法においては、反応ブロック2、加熱ブロック3及び冷却ブロック4は、図5に示すように変化する。すなわち、Aは反応ブロック2の温度変化、Bは加熱ブロック3の温度変化、Cは冷却ブ

ック4の温度変化を示している。

【0036】係る増殖反応が終了したら、マイクロコンピュータ20は反応ブロック2を冷却ブロック4に接触させ、反応温度センサー12に基づいて冷却装置8を制御することにより、反応ブロック2の温度を例えば+5℃に維持する。これによって、合成したDNAを冷保存する。

【0037】この発明は、加熱ブロック3と冷却ブロック4とを反応ブロック2の温度の保持に利用していないので、各ブロックを次の待機温度に速やかに移行することができるとともに、加熱用のブロックによる熱でオーバーシュートするのを防止できるようにしている。

【0038】

【発明の効果】以上のように請求項1の発明によれば、反応試料を保持するとともに、常温より高い温度に保持される熱伝導性の反応ブロックと、この反応ブロックを加熱する第1の加熱手段と、熱伝導性の加熱ブロックと、この加熱ブロックを加熱する第2の加熱手段と、熱伝導性の冷却ブロックと、この冷却ブロックを冷却する冷却手段と、前記反応ブロックに対して加熱ブロックと冷却ブロックとの接触及び分離を行う移送手段と、前記反応ブロックの温度を検出する反応温度センサーと、加熱ブロックの温度を検出する加熱温度センサーと、冷却ブロックの温度を検出する冷却温度センサーと、前記移送手段を制御するとともに、前記各温度センサーの出力に基づいて前記反応ブロックの第1の加熱手段、加熱ブロックの第2の加熱手段及び冷却ブロックの冷却手段を制御する制御手段とを備えたので、前記反応ブロックの温度を第1の加熱手段で保持させることができ、温度のオーバーシュートを防止しつつ反応試料の温度を迅速、かつ、正確に変化させることができる。

【0039】請求項2の発明は反応試料を保持するとともに、常温より高い温度に保持される熱伝導性の反応ブロックと、この反応ブロックの設定温度を入力する手段と、前記反応ブロックを加熱する第1の加熱手段と、熱伝導性の加熱ブロックと、この加熱ブロックを加熱する第2の加熱手段と、熱伝導性の冷却ブロックと、この冷却ブロックを冷却する冷却手段と、前記反応ブロックに対して加熱ブロックと冷却ブロックとの接触及び分離を行う移送手段と、前記反応ブロックの温度を検出する反応温度センサーと、加熱ブロックの温度を検出する加熱温度センサーと、冷却ブロックの温度を検出する冷却温度センサーと、前記移送手段を制御するとともに、前記各温度センサーの出力に基づいて前記反応ブロックの第1の加熱手段、加熱ブロックの第2の加熱手段及び冷却ブロックの冷却手段を、前記入力手段で設定された反応ブロックの温度に応じて制御する制御手段とを備えたので、反応ブロックに保持された反応試料の温度を設定温度に応じて温度のオーバーシュートを抑えつつ迅速、かつ、正確に変化させることができる。

【0040】請求項3の発明は反応試料を保持するとともに、常温より高い温度に保持される熱伝導性の反応ブロックと、この反応ブロックを加熱する第1の加熱手段と、熱伝導性の加熱ブロックと、この加熱ブロックを加熱する第2の加熱手段と、熱伝導性の冷却ブロックと、この冷却ブロックを冷却する冷却手段と、前記反応ブロックに対して加熱ブロックと冷却ブロックとの接触及び分離を行う移送手段と、この移送手段によって反応ブロックと分離状態にある加熱ブロックと冷却ブロックとを予め蓄熱及び蓄冷するように制御する制御手段とを備えたので、所定温度で反応ブロックを保温保冷しているときに加熱ブロックと冷却ブロックとを蓄熱及び蓄冷でき、前記反応ブロックを異なる設定温度に移行するときにオーバーシュートを防止しつつ迅速、かつ、正確に変化させることができる。

【0041】請求項4の発明は反応試料を保持するとともに、常温より高い温度に保持される熱伝導性の反応ブロックと、この反応ブロックを加熱する第1の加熱手段と、熱伝導性の加熱ブロックと、この加熱ブロックを加熱する第2の加熱手段と、熱伝導性の冷却ブロックと、この冷却ブロックを冷却する冷却手段と、前記反応ブロックに対して加熱ブロックと冷却ブロックとの接触及び分離を行う移送手段と、前記反応ブロックの温度を検出する反応温度センサーと、加熱ブロックの温度を検出する加熱温度センサーと、冷却ブロックの温度を検出する冷却温度センサーと、前記移送手段を制御するとともに、前記各温度センサーの出力に基づいて前記反応ブロックの第1の加熱手段を、この反応ブロックが加熱ブロック及び冷却ブロックから分離されているときに制御する制御手段とを備えたので、前記反応ブロックのみを加熱して温度保持することができ、加熱ブロックや冷却ブロックを加熱冷却して温度を保持するものに比べ熱ロスを少なくできるようにしたものである。

【図面の簡単な説明】

【図1】この発明の一実施例を示す温度サイクル装置の断面図である。

【図2】この発明の温度サイクル装置の反応ブロックと冷却手段とが接触している状態を示す断面図である。

【図3】この発明の温度サイクル装置の反応ブロックと加熱手段とが接触している状態を示す断面図である。

【図4】この発明の温度サイクル装置の反応ブロックと加熱ブロック及び冷却ブロックとが離れている状態を示す断面図である。

【図5】この発明の温度サイクル装置の温度変化を示すグラフ図である。

【図6】この発明の温度サイクル装置の制御装置の電気回路図である。

【図7】この発明の温度サイクル装置の制御装置のマイクロコンピュータのプログラムを示すフローチャートである。

11

12

【図8】 この発明の温度サイクル装置の制御装置のマイクロコンピュータのプログラムを示すフローチャートである。

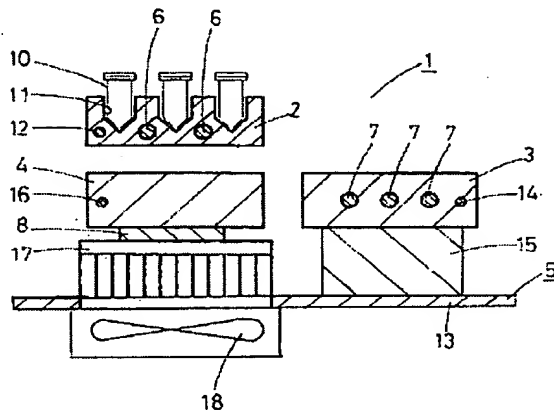
【符号の説明】

- 1 温度サイクル装置
- 2 反応ブロック
- 3 加熱ブロック
- 4 冷却ブロック
- 5 移送装置

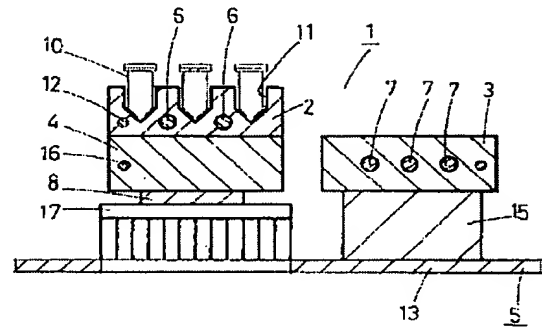
- 6 第1のヒータ
- 7 第2のヒータ
- 8 冷却装置
- 9 制御装置

- 12 反応温度センサー
- 14 加熱温度センサー
- 16 冷却温度センサー
- 19 入力手段
- 20 マイクロコンピュータ

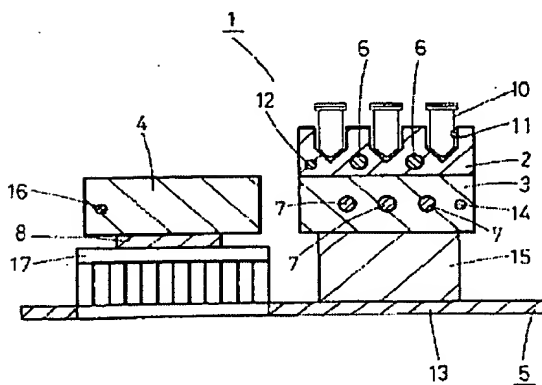
【図1】



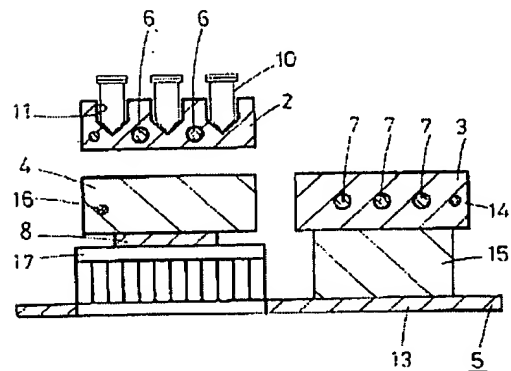
【図2】



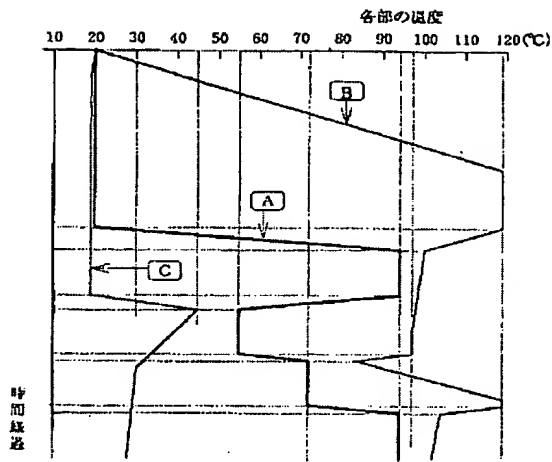
【図3】



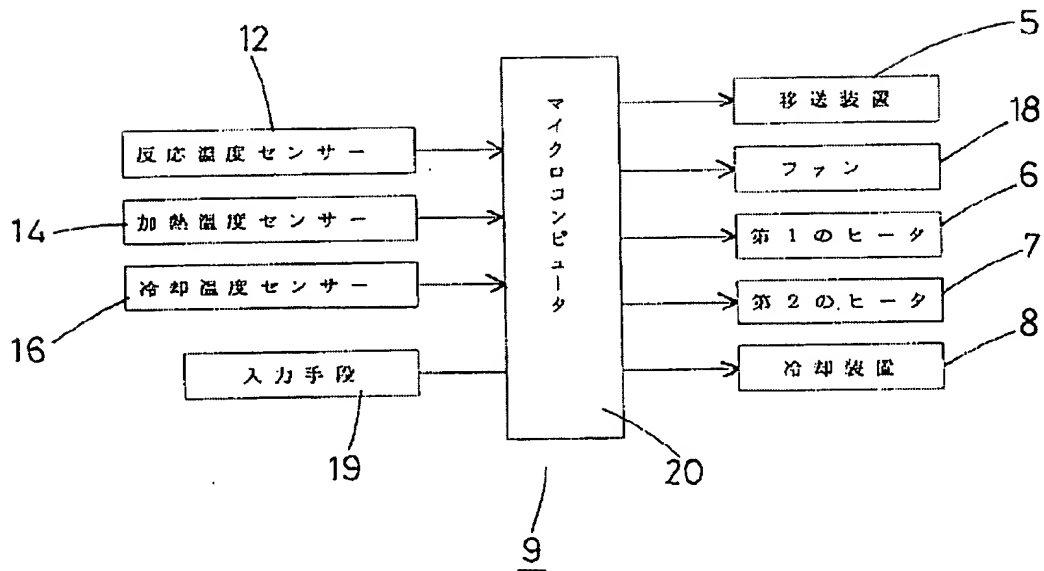
【図4】



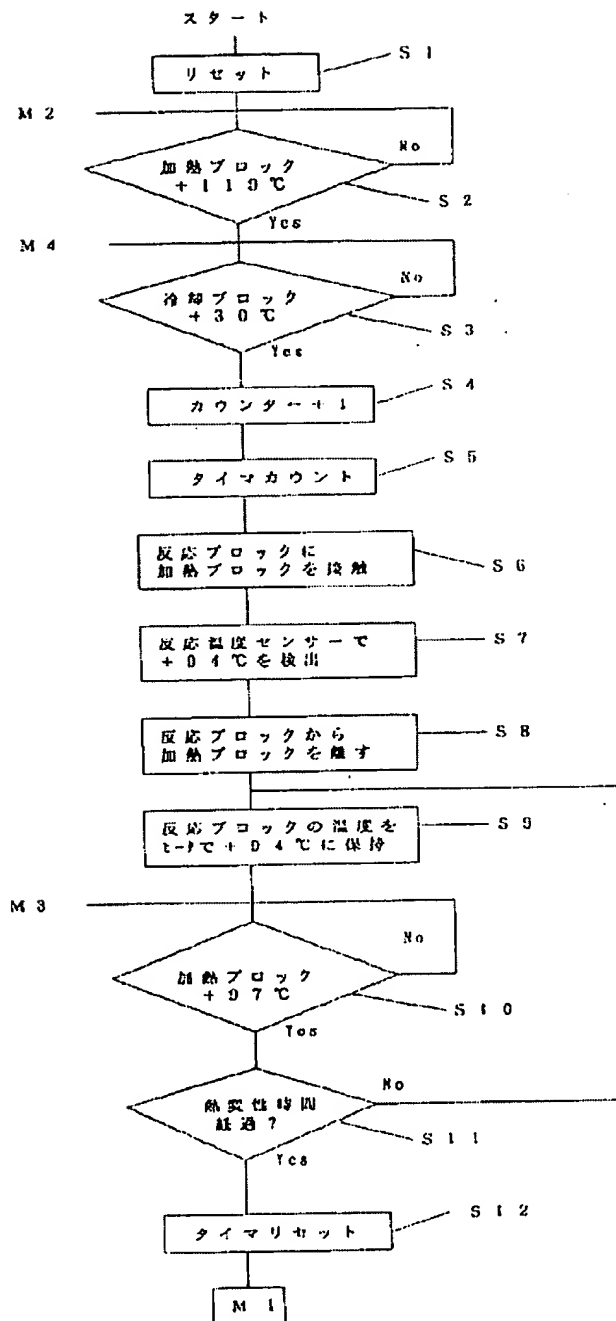
【図5】



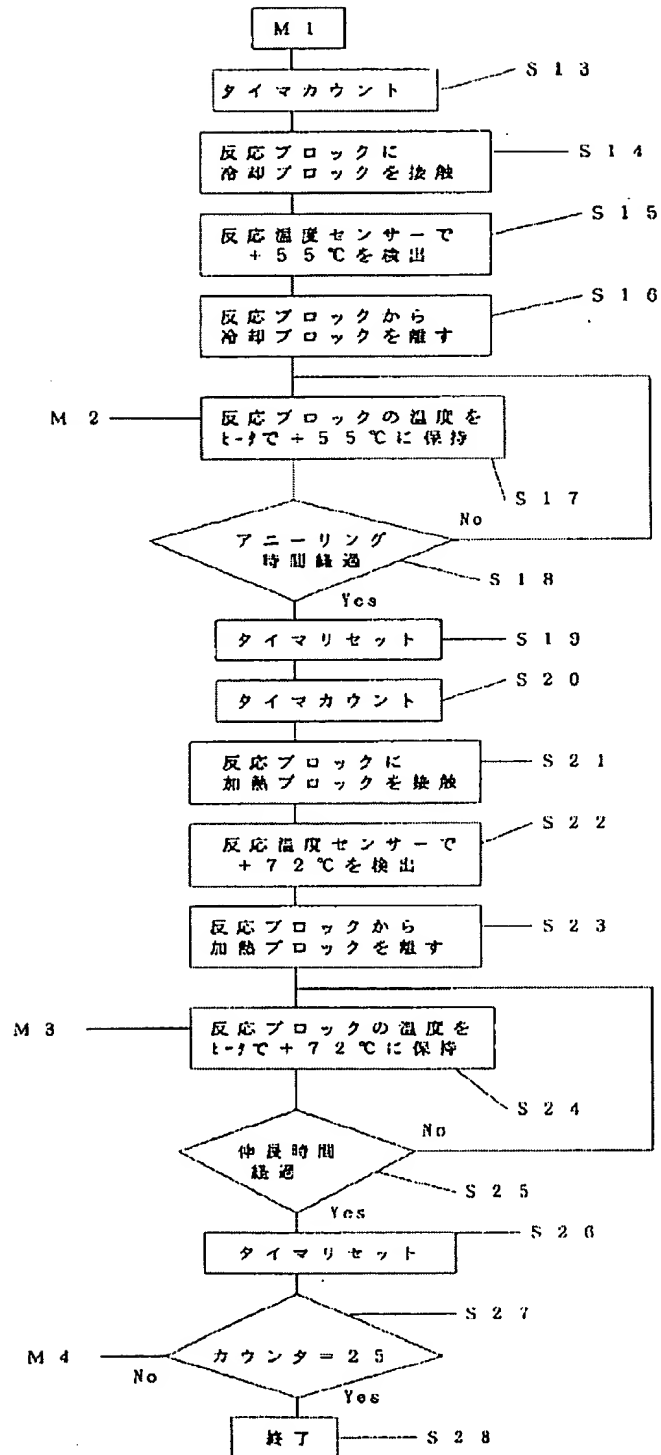
【図6】



【図7】



【図8】



フロントページの続き

(72)発明者 萩原 淳
大阪府守口市京阪本通 2 丁目 5 番 5 号 三
洋電機株式会社内

(72)発明者 太田 稔彦
大阪府守口市京阪本通 2 丁目 5 番 5 号 三
洋電機株式会社内

*** NOTICES ***

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim]

[Claim 1] The thermally conductive reaction block held at temperature higher than ordinary temperature while a reaction sample is held, The 1st heating means which heats this reaction block, and a thermally conductive heating block, The 2nd heating means which heats this heating block, and a thermally conductive cooling block, A cooling means to cool this cooling block, and a migration means to perform the contact to a heating block and a cooling block, and a separation to the aforementioned reaction block, While the aforementioned migration means is controlled with the reaction temperature sensor which detects the temperature of the aforementioned reaction block, the heating thermo sensor which detects the temperature of a heating block, and the cooling thermo sensor which detects the temperature of a cooling block Temperature-cycle equipment characterized by having a control means to control the 1st heating means of the aforementioned reaction block, the 2nd heating means of a heating block, and the cooling means of a cooling block based on the output of each aforementioned thermo sensor.

[Claim 2] The thermally conductive reaction block held at temperature higher than ordinary temperature while a reaction sample is held, A means to input the setting temperature of this reaction block, and the 1st heating means which heats the aforementioned reaction block, A thermally conductive heating block and the 2nd heating means which heats this heating block, A cooling means to cool a thermally conductive cooling block and this thermally conductive cooling block, A migration means to perform the contact to a heating block and a cooling block, and a separation to the aforementioned reaction block, While the aforementioned migration means is controlled with the reaction temperature sensor which detects the temperature of the aforementioned reaction block, the heating thermo sensor which detects the temperature of a heating block, and the cooling thermo sensor which detects the temperature of a cooling block Temperature-cycle equipment characterized by having a control means to control the 1st heating means of the aforementioned reaction block, the 2nd heating means of a heating block, and the cooling means of a cooling block according to the temperature of the reaction block set up with the aforementioned input means, based on the output of each aforementioned thermo sensor.

[Claim 3] The thermally conductive reaction block held at temperature higher than ordinary temperature while a reaction sample is held, The 1st heating means which heats this reaction block, and a thermally conductive heating block, The 2nd heating means which heats this heating block, and a thermally conductive cooling block, A cooling means to cool this cooling block, and a migration means to perform the contact to a heating block and a cooling block, and a separation to the aforementioned reaction block, Temperature-cycle equipment characterized by having beforehand an accumulation and a control means to control to **** for the heating block which is in a reaction block and the separation status by this migration means, and a cooling block.

[Claim 4] The thermally conductive reaction block held at temperature higher than ordinary temperature while a reaction sample is held, The 1st heating means which heats this reaction block, and a thermally conductive heating block, The 2nd heating means which heats this heating block, and a thermally conductive cooling block, A cooling means to cool this cooling block, and a migration means to perform the contact to a heating block and a cooling block, and a separation to the aforementioned reaction block, While the aforementioned migration means is controlled with the reaction temperature sensor which detects the temperature of the aforementioned reaction block, the heating thermo sensor which detects the temperature of a heating block, and the cooling thermo sensor which detects the temperature of a cooling block Temperature-cycle equipment characterized by having a control means to control when the 1st heating means of the aforementioned reaction block is separated from the heating block and the cooling block in this reaction block based on the output of each aforementioned thermo sensor.

[Translation done.]

* NOTICES *

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed description]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to enhancement of the temperature-cycle equipment for performing PCR cycles, such as propagation, by changing the temperature of reaction samples, such as DNA extracted from the sanguis, the analyte, etc.

[0002]

[Prior art] This conventional kind of temperature-cycle equipment is shown for example, in the effective official report of No. 44979 [62 to] as synthesizer units, such as DNA. The synthesizer unit shown there is an automatic synthesizer unit of DNA by the phospho triester method, or RNA, and a thermistor is laid under the thermostat module and it is constituted while it covers the periphery of a reactor with a heat block and equips this heat block with the thermostat module with the heating chiller style by the Peltier effect.

[0003] Synthetic technique, such as DNA by the above-mentioned phospho triester method, here It is the technique of promoting propagation of DNA by repeating four processes of masking, a deprotection, xeransis, and a condensation in this order. for the reason In the aforementioned synthesizer unit, the sample which mixed DNA, and various reagents and solvents is paid in a reactor. While three processes of aforementioned masking, xeransis, and condensation are performed by controlling **** of a thermostat module by the aforementioned thermistor, and heating a heat block at +42 degrees C with it By changing the **** orientation of a thermostat module and cooling a heat block at +20 degrees C, it is constituted so that a deprotection process may be performed.

[0004]

[Object of the Invention] However, since the conventional equipment was performing heating and cooling of a sample by switching the **** orientation of a thermostat module, with the heat capacity of a heat block and the thermostat module [itself], change of the temperature to heating from cooling and cooling is not quickly performed from heating, but there was a problem which has a limitation in the enhancement in luminous efficacy of a propagation reaction.

[0005] Then, although the thing to which the temperature change to heating from cooling from heating of a sample or cooling is made to perform quickly by these heating / cooling means was developed, the reaction container which prepares the heating means and the cooling means beforehand in the former, and held the sample With the equipment to apply, if either of the heating / cooling meanses always does not touch a reaction container, when it cannot maintain at predetermined temperature, therefore it raises temperature at a heating process one by one or temperature is lowered one by one at a cooling process, rapid heating or rapid cooling cannot be carried out according to an accumulation or the **** effect. Moreover, it had to become [whether desired value is reached, in order for there to be an inclination that heat capacity becomes large in the status that each heating / cooling means touches the reaction container although the accumulation with a heating means and cooling means and the **** effect can perform rapid heating cooling when repeating the cycle of a temperature rise and a temperature reduction, and an over shoot becomes large to the desired value of temperature and to improve it, and], and the temperature-change speed from this side had to be reduced. Furthermore, the reaction container had the fault in which the temperature distribution of a reaction container become easy to receive influence according to the contact status not only at the transition stage of a temperature change but at the time of stability, when the contact status changed, since the temperature control was contacted and carried out to the heating means or the cooling means.

[0006] While this invention performs quickly the temperature change of the reaction block which solves the above-mentioned problem and holds a reaction sample, it aims at offering the temperature-cycle equipment which made small the over shoot at the time of the variation and the temperature change of the temperature distribution at the time of temperature stability.

[0007]

[The means for solving a technical problem] The thermally conductive reaction block held at temperature higher than ordinary temperature while invention of a claim 1 holds a reaction sample, The 1st heating means which heats this reaction block, and a thermally conductive heating block, The 2nd heating means which heats this heating block, and a thermally conductive cooling block, A cooling means to cool this cooling block, and a migration means to perform the contact to a heating block and a cooling block, and a separation to the aforementioned reaction block, While the aforementioned migration means is controlled with the reaction temperature sensor which detects the temperature of the aforementioned reaction block, the heating thermo sensor which detects the temperature of a heating block, and the cooling thermo sensor which detects the temperature of a cooling block It has a control means to control the 1st heating means of the aforementioned reaction block, the 2nd heating means of a heating block,

and the cooling means of a cooling block based on the output of each aforementioned thermo sensor.

[0008] The thermally conductive reaction block held at temperature higher than ordinary temperature while invention of a claim 2 holds a reaction sample, A means to input the setting temperature of this reaction block, and the 1st heating means which heats the aforementioned reaction block, A thermally conductive heating block and the 2nd heating means which heats this heating block, A cooling means to cool a thermally conductive cooling block and this thermally conductive cooling block, A migration means to perform the contact to a heating block and a cooling block, and a separation to the aforementioned reaction block, While the aforementioned migration means is controlled with the reaction temperature sensor which detects the temperature of the aforementioned reaction block, the heating thermo sensor which detects the temperature of a heating block, and the cooling thermo sensor which detects the temperature of a cooling block Based on the output of each aforementioned thermo sensor, it has a control means to control the 1st heating means of the aforementioned reaction block, the 2nd heating means of a heating block, and the cooling means of a cooling block according to the temperature of the reaction block set up with the aforementioned input means.

[0009] The thermally conductive reaction block held at temperature higher than ordinary temperature while invention of a claim 3 holds a reaction sample, The 1st heating means which heats this reaction block, and a thermally conductive heating block, The 2nd heating means which heats this heating block, and a thermally conductive cooling block, A cooling means to cool this cooling block, and a migration means to perform the contact to a heating block and a cooling block, and a separation to the aforementioned reaction block, It has beforehand an accumulation and a control means to control to **** for the heating block and cooling block which are in a reaction block and the separation status by this migration means.

[0010] The thermally conductive reaction block held at temperature higher than ordinary temperature while invention of a claim 4 holds a reaction sample, The 1st heating means which heats this reaction block, and a thermally conductive heating block, The 2nd heating means which heats this heating block, and a thermally conductive cooling block, A cooling means to cool this cooling block, and a migration means to perform the contact to a heating block and a cooling block, and a separation to the aforementioned reaction block, While the aforementioned migration means is controlled with the reaction temperature sensor which detects the temperature of the aforementioned reaction block, the heating thermo sensor which detects the temperature of a heating block, and the cooling thermo sensor which detects the temperature of a cooling block It has a control means to control when the 1st heating means of the aforementioned reaction block is separated from the heating block and the cooling block in this reaction block based on the output of each aforementioned thermo sensor.

[0011]

[Operation] Invention of a claim 1 controls a cooling means to cool the 2nd heating means which heats the 1st heating means and heating block of this reaction block for the reaction block which holds a reaction sample by having constituted as mentioned above, and a cooling block by the control means, and it has prevented that an amplification factor falls by deactivation of the reaction sample by the over shoot of the aforementioned reaction block.

[0012] Invention of a claim 2 controls the 1st heating means, the 2nd heating means, and a cooling means by the control means according to an input means to set up the change status of the temperature of a reaction block, and controls them to follow quickly the setting temperature from which the aforementioned reaction block changes, and to maintain to it.

[0013] the heating block and cooling block which invention of a claim 3 has in a reaction block and the separation status by the migration means -- beforehand -- an accumulation -- and it controls by the control means to ****, and it enables it to perform rapid heating cooling, without starting an over shoot

[0014] invention of a claim 4 heats this reaction block with the 1st heating means, when the heating block and the cooling block are separated from the reaction block -- as -- a control unit -- controlling -- the time of a temperature maintenance control of a reaction sample -- an over shoot -- a reaction sample -- deactivating -- an amplification factor -- ***** -- there is nothing and it is making

[0015]

[Example] This invention is explained below based on drawing.

[0016] Drawing 1 is the cross section of the temperature-cycle equipment in which one example of this invention is shown.

Drawing 2 is the cross section showing the status that a reaction block and cooling means of the temperature-cycle equipment of this invention touch. Drawing 3 is the cross section showing the status that a reaction block and heating means of the temperature-cycle equipment of this invention touch. Drawing 4 is the cross section showing the status that a reaction block and heating block of the temperature-cycle equipment of this invention, and the cooling block are separated. Drawing 5 is the graphical representation showing the temperature change of the temperature-cycle equipment of this invention. Drawing 6 is the electrical circuit view of the control unit of the temperature-cycle equipment of this invention. Drawing 7 is a flow chart which shows the program of the microcomputer of the control unit of the temperature-cycle equipment of this invention. Drawing 8 is a flow chart which shows the program of the microcomputer of the control unit of the temperature-cycle equipment of this invention.

[0017] 1 The thermal-denaturation process of chromosome DNA as a reaction sample, and the annealing process with a primer, With the temperature-cycle equipment for realizing the DNA propagation technique called the so-called PCR method which makes the extension process of a chain 1 cycle and repeats this cycle two or more times This temperature-cycle equipment The reaction block 2, the heating block 3, and the cooling block 4, The migration equipment 5 as a migration means to transport this heating block and a cooling block to the vertical orientation and a longitudinal direction, The 1st heater 6 as 1st heating means for heating the reaction block 2, It consists of the 2nd heater 7 as 2nd heating means for heating a heating block 3, a cooling system 8

as a cooling means for cooling the cooling block 4, and a control unit 9 that controls the migration equipment 5, the 1st-2nd heater 6 and 7, the cooling system 8, etc.

[0018] two or more holds for carrying out the receipt hold of the tube 10 which held the reaction sample in the top of the reaction block 2 -- the reaction temperature sensor 12 which the hole 11 is formed and consists of a thermistor in the reaction block 2 is laid underground

[0019] The migration equipment 5 consists of driving gears not to illustrate, such as a motor and ****, and a support plate 13 moved to the upper and lower sides and a longitudinal direction by this driving gear.

[0020] A heating block 3 lays under the interior the heating thermo sensor 14 which consists of a thermistor, and is attached in the 1 side of a support plate 13 through the heat insulator 15.

[0021] The cooling block 4 lays under the interior the cooling thermo sensor 16 which consists of a thermistor, and is attached in the side besides on a support plate 13 as a cooling system 8 through the thermostat module equipped with the chiller style by the Peltier effect, and the heat sink 17 prepared in the inferior surface of tongue. Two or more radiation fins are formed in heat sink 17 inferior surface of tongue, the support plate 13 which counters it cuts and lacks, and the fan 18 who counters this notching and promotes thermolysis is formed.

[0022] On the support plate 13, a heating block 3 and the cooling block 4 vacate a predetermined spacing, and are ****ed.

[0023] The control unit 9 consists of a microcomputer 20 which controls the reaction block 2 to the temperature set up with an input means 19 to set it as predetermined temperature, and this input means, the output of the reaction temperature sensor 12, the heating thermo sensor 14, and the cooling thermo sensor 16 is connected to the input of this microcomputer, and the migration equipment 5, the fan 18, the 1st heater 6, the 2nd heater 7, and the cooling system 8 are connected to the output of a microcomputer 20.

[0024] Thus, in the constituted temperature-cycle equipment, an operation of the temperature-cycle equipment 1 of this invention is explained, referring to explanatory drawing of drawing 4 of operation from drawing 2 based on the follow chart which shows the program of the microcomputer 20 of drawing 7 and drawing 8. In addition, the PCR method shall be performed by repeating 25 times, a microcomputer 20 performing a thermal-denaturation process for 1 minute, it performing an extension process for an annealing process for 1 minute for 1 minute, and using [setting temperature / in +94 degrees C and an annealing process in the setting temperature of the reaction sample in a thermal-denaturation process / makes setting temperature in +55 degrees C and an extension process +72 degrees C, and] this as 1 cycle.

[0025] and a hold of the reaction block 2 -- the tube 10 which held the reaction sample is made to hold to a hole 11, and it is made to start an operation

[0026] In this initial state, since either the heating block 3 or the cooling block 4 is making the reaction block 2 estrange microcomputer / 20] like drawing 4 with the migration equipment 5, the temperature of the reaction block 2 is ordinary temperature. And a microcomputer 20 resets all at step S1 first, ****s them at the 2nd heater 7 at step S2, and heats a heating block 3. Moreover, it judges whether based on the output of the heating thermo sensor 14, +119 degrees C which is the heating standby temperature with the temperature of a heating block 3 higher 25 degrees C than the thermal denaturation temperature which is +94 degrees C were become, and this is repeated until it reaches.

[0027] If the temperature of a heating block 3 becomes +119 degrees C at step S2, while heating standby temperature will be maintained henceforth, next it progresses to step S3, and shortly, it ****s to a cooling system 8 and the cooling block 4 is cooled. And it judges whether based on the output of the cooling thermo sensor 16, it descended at +30 degrees C which is the cooling standby temperature with the temperature of the cooling block 4 lower 25 degrees C than the annealing temperature which is +55 degrees C, and although it repeats until it descends, when the cooling block 4 is lower than standby temperature, it changes into the ***** status that it does not **** to a cooling system 8, at the time of a start up. The counter which progresses to step S4 and a microcomputer 20 has as a function is counted, maintaining cooling standby temperature henceforth, if the temperature of the cooling block 4 becomes +30 degrees C at step S3.

[0028] Next, at step S5, a microcomputer 20 counts the timer which it has as the device, controls the migration equipment 5 by step S6, and contacts a heating block 3 to the reaction block 2 like drawing 3. It is begun to transmit this the heat of a heating block 3 to the reaction block 2, and heating of the reaction sample in a tube 10 is started. Since the reaction block 2 and the heating block 3 are thermal conductivity and it is in contact in a large area at this time, heat transfer to the reaction block 2 from a heating block 3 is performed quickly. Moreover, since the heating block 3 is maintained by standby temperature (+119 degrees C) higher than a thermal denaturation temperature (+94 degrees C) in the standby status, the reaction block 2 will be heated quickly. And a microcomputer 20 will control the migration equipment 5 by step S8, if the temperature of the reaction block 2 becomes +94 degrees C of a thermal denaturation temperature at step S7 based on the reaction temperature sensor 12, and a heating block 3 separates from the reaction block 2. And the 1st heater 6 is ****ed in step S9, and it is controlled so that the temperature of the reaction block 2 is maintained by +94 degrees C of a thermal denaturation temperature for 1 minute. And if a heating block 3 separates from the reaction block 2, a microcomputer 20 will be ****ed at the 2nd heater 7 at step S10, and will heat a heating block 3. Moreover, it judges whether based on the heating thermo sensor 14, +97 degrees C which is the heating standby temperature with the temperature of a heating block 3 higher 25 degrees C than the extension temperature which is +72 degrees C were become, and this is repeated until it reaches.

[0029] And if it is no, it judging whether based on the addition of a timer, the reaction block 2 is maintained by +94 degrees C at step S11, and the time of the thermal-denaturation process for 1 minute passed, and maintaining the temperature of the reaction block 2 to a thermal denaturation temperature (+94 degree C) in step S9 is continued.

[0030] And if thermal-denaturation time passes at step S11, it will progress to step S13, will resume the count of a timer, will control the migration equipment 5 by step S14, and will contact the cooling block 4 to the reaction block 2 like drawing 2 while a microcomputer 20 ends a thermal-denaturation process, progresses to step S12 and resets the aforementioned timer. It is begun to absorb the heat of the reaction block 2 the cooling block 4, and cooling of the reaction sample in a tube 10 is started by this. Since the reaction block 2 and the cooling block 4 are thermal conductivity and it is in contact in an area large like the above-mentioned at this time, heat transfer to the cooling block 4 from the reaction block 2 is performed quickly. Moreover, since the cooling block 4 is maintained by standby temperature (+30 degrees C) lower than annealing temperature (+55 degrees C) in the standby status, it will be cooled quickly and the reaction block 2 will go. And a microcomputer 20 will control the migration equipment 5 by step S16, if the temperature of the reaction block 2 becomes +55 degrees C of annealing temperature at step S15 based on the reaction temperature sensor 12, and the cooling block 4 separates from the reaction block 2. And the 1st heater 6 is ****ed at step S17, and it is controlled so that the temperature of the reaction block 2 is maintained by +55 degrees C of annealing temperature for 1 minute. And if the cooling block 4 separates from the reaction block 2, the cooling block 4 will be cooled by cooling standby temperature (+30 degrees C) at step S3.

[0031] And if it is no, it judging whether based on the addition of a timer, the reaction block 2 is maintained by +72 degrees C at step S18, and the time of the annealing process for 1 minute passed, and maintaining the temperature of the reaction block 2 to annealing temperature (+72 degree C) at step S17 is continued.

[0032] And if annealing time passes at step S18, it will progress to step S20, will resume the count of a timer, will control the migration equipment 5 by step S21, and will contact a heating block 3 to the reaction block 2 like drawing 3 while a microcomputer 20 ends an annealing process, progresses to step S19 and resets the aforementioned timer. It is begun to transmit this the heat of a heating block 3 to the reaction block 2, heating of the reaction sample in a tube 10 is started, and heat transfer to the reaction block 2 from a heating block 3 is quickly performed. Moreover, since the heating block 3 is maintained by standby temperature (+97 degrees C) higher than extension temperature (+72 degrees C) in the standby status, the reaction block 2 will be heated quickly. And a microcomputer 20 will control the migration equipment 5 by step S23, if the temperature of the reaction block 2 becomes +72 degrees C of extension temperature at step S22 based on the reaction temperature sensor 12, and a heating block 3 separates from the reaction block 2. And the 1st heater 6 is ****ed at step S24, and it is controlled so that the temperature of the reaction block 2 is maintained by +72 degrees C of extension temperature for 1 minute.

[0033] And if it is no, it judging whether based on the addition of a timer, the reaction block 2 is maintained by +72 degrees C at step S25, and the time of the thermal-denaturation process for 1 minute passed, and maintaining the temperature of the reaction block 2 to extension temperature (+72 degree C) at step S24 is continued.

[0034] And if extension time passes at step S25, while a microcomputer 20 ends an extension process, progresses to step S26 and the aforementioned timer is reset, it will progress to step S27 and the addition of a counter will judge whether 25 times is become. And if it is no, it will return to step S4, and a counter is counted, and it shifts to the aforementioned thermal-denaturation process again. Henceforth, if each process of the starting thermal denaturation, the annealing, and extension is repeated in this order and performed 25 times, it will progress to step S28 from step S27, and an operation will be ended. At this time, the number of DNA is increased even 100,000 times of the beginning.

[0035] In these PCR methods, the reaction block 2, the heating block 3, and the cooling block 4 change, as shown in drawing 5. That is, in A, the temperature change of the reaction block 2 and B show the temperature change of a heating block 3, and C shows the temperature change of the cooling block 4.

[0036] If the starting propagation reaction is completed, a microcomputer 20 will contact the reaction block 2 to the cooling block 4, and will maintain the temperature of the reaction block 2 at +5 degrees C by controlling a cooling system 8 based on the reaction temperature sensor 12. The cold store of the compound DNA is carried out by this.

[0037] It enables it to prevent overshooting each block with the heat by the block for heating, while it can shift to the following standby temperature quickly, since this invention does not use the heating block 3 and the cooling block 4 for a hold of the temperature of the reaction block 2.

[0038]

[Effect of the invention] While a reaction sample is held as mentioned above according to invention of a claim 1 The 1st heating means which heats a reaction block and this reaction block of the thermal conductivity held at temperature higher than ordinary temperature, A thermally conductive heating block and the 2nd heating means which heats this heating block, A cooling means to cool a thermally conductive cooling block and this thermally conductive cooling block, A migration means to perform the contact to a heating block and a cooling block, and a separation to the aforementioned reaction block, While the aforementioned migration means is controlled with the reaction temperature sensor which detects the temperature of the aforementioned reaction block, the heating thermo sensor which detects the temperature of a heating block, and the cooling thermo sensor which detects the temperature of a cooling block Since it had a control means to control the 1st heating means of the aforementioned reaction block, the 2nd heating means of a heating block, and the cooling means of a cooling block based on the output of each aforementioned thermo sensor The temperature of the aforementioned reaction block can be made to hold with the 1st heating means, and the temperature of a reaction sample can be changed quickness and correctly, preventing the over shoot of temperature.

[0039] The thermally conductive reaction block held at temperature higher than ordinary temperature while invention of a claim 2 holds a reaction sample, A means to input the setting temperature of this reaction block, and the 1st heating means which heats the aforementioned reaction block, A thermally conductive heating block and the 2nd heating means which heats this heating

block, A cooling means to cool a thermally conductive cooling block and this thermally conductive cooling block, A migration means to perform the contact to a heating block and a cooling block, and a separation to the aforementioned reaction block, While the aforementioned migration means is controlled with the reaction temperature sensor which detects the temperature of the aforementioned reaction block, the heating thermo sensor which detects the temperature of a heating block, and the cooling thermo sensor which detects the temperature of a cooling block It is based on the output of each aforementioned thermo sensor. The 1st heating means of the aforementioned reaction block, Since it had a control means to control the 2nd heating means of a heating block, and the cooling means of a cooling block according to the temperature of the reaction block set up with the aforementioned input means The temperature of the reaction sample held at the reaction block can be changed quickness and correctly, stopping the over shoot of temperature according to setting temperature. .

[0040] The thermally conductive reaction block held at temperature higher than ordinary temperature while invention of a claim 3 holds a reaction sample, The 1st heating means which heats this reaction block, and a thermally conductive heating block, The 2nd heating means which heats this heating block, and a thermally conductive cooling block, A cooling means to cool this cooling block, and a migration means to perform the contact to a heating block and a cooling block, and a separation to the aforementioned reaction block, Since it had beforehand the accumulation and a control means to control to ****, the heating block and cooling block which are in a reaction block and the separation status by this migration means It can be made to change quickness and correctly, preventing an over shoot, when shifting a heating block and a cooling block to an accumulation and the setting temperature which can **** and is different in the aforementioned reaction block, while carrying out the keeping-warm heat insulation of the reaction block at predetermined temperature.

[0041] The thermally conductive reaction block held at temperature higher than ordinary temperature while invention of a claim 4 holds a reaction sample, The 1st heating means which heats this reaction block, and a thermally conductive heating block, The 2nd heating means which heats this heating block, and a thermally conductive cooling block, A cooling means to cool this cooling block, and a migration means to perform the contact to a heating block and a cooling block, and a separation to the aforementioned reaction block, While the aforementioned migration means is controlled with the reaction temperature sensor which detects the temperature of the aforementioned reaction block, the heating thermo sensor which detects the temperature of a heating block, and the cooling thermo sensor which detects the temperature of a cooling block Since it had a control means to control when the 1st heating means of the aforementioned reaction block is separated from the heating block and the cooling block in this reaction block based on the output of each aforementioned thermo sensor Compared with what can heat and carry out the temperature hold only of the aforementioned reaction block, carries out heating cooling of a heating block or the cooling block, and holds temperature, it can be made to lessen a heat loss.

[Translation done.]

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.